

• 综 述 •

中药拮抗肾素—血管紧张素—醛固酮系统研究概况

刘伟芳¹ 黄晓瑾¹ 夏淋霞² 何立群³ 杨雪军^{3*}

(1. 上海中医药大学 2010 级硕士研究生, 201203;

2. 上海市浦东新区中医院; 3. 上海中医药大学附属曙光医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873262); 上海市教委创新团队资助项目(二期)

* 通讯作者: qqyang@hotmail.com, (021)20256185

〔摘 要〕 对具有肾素抑制作用、血管紧张素转换酶抑制作用、血管紧张素 II 受体拮抗作用及醛固酮受体拮抗作用的中药进行综述, 为临床辨证、辨病合理使用提供依据。

〔关键词〕 中药; 肾素抑制剂; 血管紧张素转换酶抑制剂(ACED); 血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB); 醛固酮拮抗

肾素—血管紧张素—醛固酮系统(RAAS)是重要的神经内分泌系统, 它广泛作用于心脏、血管、肾脏、肾上腺等, 对维持正常血压和电解质平衡起着十分重要的作用。这一系统的过度激活与各类心血管疾病、肾脏疾病的发生和发展密切相关, 阻断其中的某一环节和靶位, 均可有效地阻止此类疾病的进展。迄今肾素抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACED)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、醛固酮受体拮抗剂(AB)等正是围绕 RAAS 的不同环节而发挥作用, 其作用不仅仅通过调节血压, 而且和一系列炎症和免疫调节相关。在长期的应用中发现本类药物存在一定的局限性, 经过多年的探索, 中药在拮抗 RAAS 方面具有一定的特色和优势, 现对具有拮抗 RAAS 的中药研究作一综述。

1 补益药之 RASS 拮抗剂

黄芪: 石海莲等^[1]采用缩窄大鼠腹主动脉制备压力过载所致的左心室肥厚模型, 灌服不同剂量的黄芪皂苷甲 12 周, 发现黄芪皂苷甲能使心肌组织 AT₂ 的基因和蛋白表达上调, 但对模型动物心肌组织中上调的 AT₁ 基因和蛋白表达无逆转作用, 表明黄芪皂苷甲能够抑制大鼠肾素—血管紧张素系统的过度激活。

淫羊藿: 董晓蕾等^[2]研究以异丙基肾上腺素诱导充血性心力衰竭(CHF)大鼠为实验模型, 观察淫羊藿总黄酮(TFE)对心衰大鼠心功能、血浆醛固酮(ALD)及心室重构的影响发现异丙基肾上腺素诱导充血性心力衰竭大鼠的心肌纤维化(MF)明显, 心功能显著下降, 而经 TFE 干预后 ALD 显著下降, MF 明

显好转。提示 TFE 对实验性充血性心力衰竭可通过降低血浆 ALD, 改善其心功能及心室重构。

当归: 邱美仙等^[3]采用细胞生物学方法, 观察了当归注射液对血管紧张素 II (Ang II) 诱导的乳鼠心肌细胞肥大的影响, 结果发现 Ang II 能够显著增加心肌细胞的直径和蛋白含量 ($P < 0.01$), 当归注射液对这一效应有逆转作用 ($P < 0.05$)。王樟连等^[4]发现, 当归注射液穴位注射可以降低慢性肾炎高血压大鼠血浆肾素活性(PRA)、Ang II 含量, 从而使血压显著降低。其可能的作用机理有: ①针刺能降低 PRA、Ang II, 从而降低 RASS 的活性; ②当归能显著降低血小板血栓素 B₂ (TXB₂) 以及拮抗 RASS 的作用, 从而降低其升压效应。

白芍: 冯瑞儿等^[5]采用高脂、高糖饮食复制代谢综合征—高血压(MS-Ht)大鼠模型, 观察发现, 白芍总苷(TGP)可使 MS-Ht 大鼠血压和肾素、Ang II、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、内皮素-1 (ET-1) 及丙二醛(MDA)含量升高, 而一氧化氮(NO)含量和超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮合酶(NOS)活性降低; 二甲双胍(Met)及 TGP 均能明显降低大鼠血压和肾素、Ang II、TNF- α 、ET-1 及 MDA 含量, 提高 NO 含量和 SOD、NOS 活性, 提示药物的降压机制可能还包括抑制肾素—血管紧张素系统(RAS), 拮抗炎症介质和自由基的生成, 增强血管扩张作用。

西洋参: 陆丰等^[6]研究表明, 西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷(PQDS)能明显降低血浆肾素活性, 从而阻断了 RAAS 第一个级联反应, 其机制可能与其抑制交感神经张力过高, 降低儿茶酚胺(CA)

大量分泌有关。PQDS 亦能明显降低血清 ACE 活性,提示其可能通过对血管紧张素转化酶(ACE)的直接抑制而发挥保护缺血心肌的作用。PQDS 能显著降低血浆肾素活性,表明其可同时抑制交感递质及 RAAS 的两个级联反应,打破 CA 与 RAAS 相互促进造成的恶性循环等,比血管紧张素转化酶抑制剂作用更广泛。

2 活血祛瘀药

川芎:孙银平等^[7]观察川芎嗪对血管再狭窄大鼠血管紧张素、内皮素(ET)与血小板源生长因子(PDGF- β)的影响显示,应用川芎嗪后,颈总动脉血管平滑肌细胞(VSMC)增殖程度降低,Ang II 与 ET 含量显著降低并且 PDGF- β 的表达显著减弱。体外细胞培养发现,川芎嗪可以有效地抑制血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞的增殖^[8]。

丹参:高小平等^[9]发现,丹参水溶性提取物对 ACE 的抑制活性最强,为了从中筛选 ACEI,提取了丹参的水溶性部位或成分,作用于 ACE,并通过荧光检测法确定了丹参的 ACEI 为丹酚酸类成分,主要为丹酚酸 B、迷迭香酸以及丹参素等。现已证实,复方丹参注射液能有效阻止梗阻性大鼠肾组织中的 ACE 活性,减少 Ang II 的生成,对肾脏起保护作用^[10]。

红花:郭登洲等^[11]发现,与模型组相比,红花黄色素(SY)能够显著降低尿蛋白定量,减轻糖尿病肾病大鼠肾组织病理损害,明显降低糖尿病肾病(DN)大鼠肾组织中 Ang II 的含量,降低 DN 大鼠肾组织中 ACE 活性,明显升高大鼠肾组织中 Ang II 蛋白及基因的表达。说明红花黄色素可能通过降低 Ang II 含量,维持 ACE、ACE II 的平衡,从而调节循环和局部血管舒缩的平衡,维持肾血流量和水盐代谢稳定,最终起到拮抗肾纤维化的作用。

姜黄:郭炳彦等^[12]用体外培养的新生大鼠心肌细胞研究姜黄素对 Ang II 诱导的心肌细胞肥大及细胞外信号调节激酶(ERK)表达的影响。结果显示,Ang II 可显著增加新生大鼠心肌细胞蛋白合成速率,而姜黄素可显著抑制心肌细胞蛋白合成速率,说明姜黄素可抑制 Ang II 所致的心肌细胞肥大。

降香、红景天:余锐等^[13]通过“药对”降香、红景天干预心肌梗死后大鼠,观察其对梗死心肌组织 Ang II 含量、血管紧张素原(AGT) mRNA 表达的影响,实验结果表明,“药对”降香、红景天能够改善心肌梗死后大鼠心肌重塑,其作用机制可能与降低梗死区心肌

组织 Ang II 含量和 AGT mRNA 表达有关。

益母草:郭炜等^[14]实验利用体外培养的新生大鼠心肌细胞,通过 Ang II 诱导细胞肥大,观察不同浓度的益母草水苏碱对肥大细胞的作用,并进一步探讨活性氧(ROS)是否涉及抗细胞肥大的作用。结果发现,益母草水苏碱可抑制 Ang II 诱导的新生大鼠心肌细胞肥大,抑制 ROS 含量增加可能是其作用机制之一。

水蛭:Batller 等^[15]用体外研究¹²⁵I Ang II 结合试验表明,激活的人肝星状细胞(HSCs)有大量血管紧张素 II 1 型受体(AT₁)的表达。提示激活的 HSCs 是肝内脉管系统 Ang II 的重要靶器官。Ang II 作用于 HSCs 的 AT₁ 受体,可引起细胞内钙明显增加,进而经过细胞外调节蛋白激酶(ERK)等途径作用于转录因子 AP-1 等,最终引起 HSCs 活化与增殖。结果显示,给予 Ang II 刺激后,经两种水蛭药血清预处理的 HSCs 其^[Ca²⁺]_i 荧光强度变化百分数明显低于肝纤维化模型对照组及正常对照组,提示水蛭阻断或抑制了 HSCs 的 Ang II 信号转导通路,从而抑制 HSCs 的活化与增殖。

3 清热药

莲子心:陈爱华等^[16]观察前荷叶碱对 Ang II 诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)凋亡的影响。结果发现,其能显著增强总一氧化氮合酶(tNOS)的活性,从而增加 HUVECs 分泌 NO,从而拮抗 Ang II 诱导内皮细胞凋亡,这种作用在前荷叶碱浓度为 1 μ mol/L 时最强。说明低浓度前荷叶碱通过增强 tNOS 的活性尤其是内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性来增加 HUVECs 分泌 NO,抑制 Ang II 刺激活性氧(ROS)的产生,从而减少 Ang II 诱导 HUVECs 凋亡,发挥其保护内皮细胞的功能。

玄参:Romboasts 等^[17]认为,ALD 可能通过上调 AT₁ 的表达,使 Ang II 促进心脏成纤维细胞胶原合成的效应得以增强。玄参可明显降低 ALD 含量,这可能也是其抑制 Ang II 含量增加从而防治心室重构的作用机制之一。

金银花:曹晓钢等^[18]筛选抑制 ACE 活性的金银花及活性部位,发现其提取物能抑制 ACE 活性。金银花提取物 70% 甲醇洗脱部位对 ACE 抑制率为 87.3%,主要成分为绿原酸,重结晶纯度 80.4%。因此证实金银花提取物对 ACE 具有较强的抑制效果,活性部位主要成分为绿原酸。

垂盆草:Hyuncheol 等^[19]对垂盆草多种萃取部

位进行试管外 ACEI 作用实验,结果表明,乙酸乙酯提取部位在 $400\mu\text{g/ml}$ 时具有很好的活性,其作用机制是:血管紧张素转化酶能将 Ang I 转变为 Ang II,Ang II 刺激肾上腺皮质合成和释放醛固酮,导致 Na^+ 滞留而使血压升高;垂盆草乙酸乙酯部位作为血管紧张素转化酶抑制剂,主要通过抑制血管紧张素转化酶,促使 Ang I 不能转化为 Ang II 以达到降压的作用。

苦参:周艳芳等^[20]研究发现,苦参碱(Mat)使成纤维细胞(CFs)增殖停滞于 G1 期而剂量依赖性地抑制血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞增殖。提示在心肌纤维化形成过程中,Mat 可通过拮抗 Ang II 的作用而逆转 Ang II 所致的心肌纤维化。

地骨皮:周兴旺等^[21]从地骨皮中分离一白色无定形粉末,经光谱鉴定为阿魏酸十八酯。药理研究表明,无论是地骨皮的煎剂、浸剂、酊剂,还是注射剂,对麻醉的犬、猫、兔、大鼠静脉注射,或肌肉注射,或灌胃均有明显的降压作用。其降压作用的实现可能与地骨皮中含有众多抑制 ACE 的成分有关。

4 化痰止咳平喘药

贝母:Oh 等^[22]发现,平贝母丁醇提取物 $400\mu\text{g/ml}$ 对 ACE 活性的抑制率约为 59%。因此,以生物活性为导向,从该提取物分得 3 个甾类生物碱去氢贝母碱、贝母碱和贝母素。发现这 3 个化合物浓度为 $15\sim 950\mu\text{mol/L}$ 时对 ACE 活性的抑制呈剂量相关, IC_{50} 分别为 165.0、312.8 和 $26.5\mu\text{mol/L}$;阳性对照药卡托普利的 IC_{50} 为 20nmol/L ,这是甾类生物碱对 ACE 具有抑制作用的首次报道。

前胡:王颖等^[23]研究发现,前胡甲素(Pd-Ia)能显著抑制 Ang II 诱导的心肌细胞 c-Jun 蛋白过表达现象,而胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高是 Ang II 诱导心肌细胞肥大反应信号转导通路中的重要一环。Ang II 与心肌细胞膜上的 AT_1R 结合后,激活细胞膜磷脂酶系统,生成 IP_3 和 DG,并诱导细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高、蛋白激酶(PKC)活化。PKC 活化后可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等系列级联反应,启动核转录^[24]。因此推测 Pd-Ia 可能通过钙拮抗作用抑制 Ang II 引发的细胞内信号级联反应,进一步抑制核转录因子,如 c-Jun 蛋白表达,从而抑制心肌细胞肥大。

葶苈子:郭娟等^[25]研究发现,葶苈子水提物降低了小鼠血浆环磷酸腺苷(cAMP)浓度,提示其可能具有抑制交感神经兴奋性作用。L-甲状腺素钠(L-Thy)致心室重构大鼠模型中,葶苈子水提物降

低了心肌组织 Ang II、血浆 ALD 和心肌羟基脯氨酸(Hyp)的量,说明葶苈子水提物具有抑制 RAAS 神经内分泌因子和心肌纤维化作用,这可能是葶苈子水提物保护心肌、抑制心肌肥大、心室重构的作用机制之一。

杏仁:刘宁等^[26]以杏仁蛋白粉为原料分别用复合蛋白酶(Protamex)、碱性蛋白酶(Alcalase)、中性蛋白酶(Neutrase)、风味蛋白酶(Flavourzyme)、蛋白酶(Proleather) FG-F、木瓜蛋白酶对其进行水解,研究表明,除 Flavourzyme 外,其他蛋白酶的水解产物对 ACE 均有较好的抑制作用,浓度为 2.5mg/ml 时,抑制率均在 67% 以上。Proleather-FG-F、Alcalase 酶解杏仁蛋白的最佳水解时间分别为 90min 和 180min,对应的水解度分别为 16.91% 和 18.14%;两种酶的水解物对 ACE 的 IC_{50} 分别为 1.24mg/ml 和 0.98mg/ml 。Proleather FG-F、Alcalase 酶解杏仁蛋白的水解物经胃蛋白酶和胰酶消化后,ACE 抑制活性仍较高,显示出较好的体外消化稳定性。

5 平肝熄风药

钩藤:钩藤碱(Rhy)是钩藤的主要活性成分,李艳菊等^[27]通过培养大鼠血管平滑肌细胞(VSMCs),观察 Rhy 对 Ang II 诱导 VSMCs 增殖的影响并探讨可能的作用机制。结果显示,Rhy 能够明显抑制 Ang II 诱导的大鼠 VSMCs 增殖,并且呈浓度依赖性。

羚羊角:杨兴才^[28]观察传统中药羚羊角治疗高血压病(肝阳上亢证)的疗效,试验结果表明该药具有确切的降压疗效和改善肝阳上亢症状作用,并可降低血浆 ET-1、Ang II 水平,改善血管内皮细胞功能,增加 NO 含量,从而使血管收缩因子与血管舒张因子之间的协调趋于平衡。其作用机制可能与其影响内皮素、NO 水平,使二者关系趋于平衡有关。

飞天蜈蚣七:崔大江等^[29]观察飞天蜈蚣七对肝纤维化大鼠 ALD 的影响。发现肝纤维化组血清及肝组织 ALD 较正常对照组显著增高,对肝纤维化形成有一定的致病意义;飞天蜈蚣七组与正常组相比,血清、肝组织 ALD 亦升高,可能是因飞天蜈蚣七拮抗 ALD 受体,ALD 代偿性增多。而飞天蜈蚣七主要通过拮抗肝组织 ALD 受体发挥其抗纤维化作用,对血清 ALD 水平影响不大。

6 RASS 拮抗剂之其他中药

大黄:杨雨民等^[30]以体外培养的大鼠主动脉

VSMC为模型,采用 Ang II 诱导 VSMC 增殖,建立细胞增殖模型。发现大黄素(emodin)在 $10 \sim 80 \mu\text{mol/L}$ 能抑制 Ang II 诱导的 VSMC 增殖。

茯苓:邓刚民^[31]的实验表明,茯苓素(Poriatin)不仅能结合到肾细胞膜 ALD 受体上,而且在大鼠体内也具有抗 ALD 活性,提高尿中钠与钾比值。且具有剂量依赖关系。茯苓素体外可竞争 ALD 受体,体内逆转 ALD 效应,不影响 ALD 的合成,这些都支持茯苓素是新的 ALD 受体拮抗剂。

苍术:陈洪源^[32]实验表明,苍术提取物对 ACE 的抑制作用明显,活性部位的极性较强,进一步丰富了苍术的药用价值,其抑制活性是单一组分还是多组分共同作用的结果,目前尚未明确。

莱菔子:朴忠云等^[33]观察莱菔子有效成分水溶性生物碱对自发性高血压大鼠(SHR)的降压作用,发现不同剂量的莱菔子均可明显升高大鼠血清 NO 含量,降低大鼠血浆 Ang II 含量,但对 PRA 无影响。而使用血管紧张素 1 型受体(AT₁R)阻滞剂厄贝沙坦的治疗组,大鼠血浆 Ang II 水平则明显升高,说明大量的 Ang II 被阻滞未能与 AT₁R 结合,致血管平滑肌松弛,血压下降。其实验结果说明莱菔子水溶性生物碱的降压作用可能与降低血浆 Ang II 水平、提高血清 NO 含量有关,而与肾素活性和 AT₁R 无关。

葛根:孙文才等^[34]观察发现葛根素可使动脉粥样硬化性肾动脉狭窄(ARAS)患者体内血浆 ET、Ang II 浓度显著下降,推测可能是通过下调 ET、Ang II 水平,改善胰岛素抵抗现象,从而对防治肾动脉狭窄起到一定作用。葛根素可使急性心肌梗死(AMI)患者 2 周内血浆内皮素、肾素活性(RA)及 Ang II 水平降低,说明葛根素对于调整 AMI 患者紊乱的神经内分泌功能有重要作用。王国梁等^[35]研究发现,一定浓度的 Ang II 作用于 VSMC 后能够促进其明显增殖,并且伴有 PKC- α 和核因子- κ B(NF- κ B)表达的增加;一定浓度的葛根素可通过下调 PKC- α 和 NF- κ B 的表达来抑制 Ang II 引起的 VSMC 的增殖。

吴茱萸:杨晓青等^[36]观察吴茱萸次碱对高血压大鼠胸主动脉血管肽酶 C 表达的影响。结果发现,吴茱萸次碱能够有效降低血压、改善血管重构,其机制可能与表达增强的血管肽酶 C 介导的血管紧张素 II 的灭活和激肽释放酶的激活有关。吴茱萸次碱治疗后,血浆和胸主动脉中 Ang II 浓度显著降低

($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且呈剂量依赖性。

大蒜:张殿新等^[37]研究发现,大蒜素可抑制血管紧张素 II 诱导兔血管平滑肌细胞的增殖,并存在一定的量效依赖关系及时间反应性。

7 小结

综上所述,中药在拮抗 RAAS 方面具有多途径、多靶点、多向性的药理特点。经归纳总结,目前发现 RAAS 拮抗剂中药主要有以下几个特点:①从功效分布来看,主要分布在补益药、活血化瘀药、清热药、化痰止咳平喘药、平肝熄风药中,其他如解表药、攻下药、利水渗湿药、化湿药、消食药、祛寒药、攻毒杀虫止痒药等亦有个别分布。祛风湿药、理气药、止血药、安神药、收敛药、驱虫药、开窍药、涌吐药、拔毒生肌药里目前没有此类药物。②从药物的药性来看,寒性药有 18 味,热性药有 11 味,平性药有 4 味。因此,按目前研究来看,本类中药寒性药物较热性药物居多。③从归经方面来盾,归足厥阴肝经的中药有 20 味,分别为淫羊藿、当归、白芍、川芎、丹参、红花、姜黄、降香、益母草、水蛭、垂盆草、苦参、地骨皮、海藻、钩藤、羚羊角、蜈蚣、大黄、苍术、吴茱萸,其余足少阴肾经 9 味,手少阴心经 12 味,手太阴肺经 10 味,足太阴脾经 9 味,足阳明胃经 8 味。

RAAS 拮抗中药具有来源广、毒性低、成本低、化合物结构类型丰富等特点,是创新药物的重要源泉。在天然药物中提取拮抗 RAAS 的活性成分,根据患者的不同证型、症状与西药配伍使用,可以减少西药不良反应。且鉴于高血压等类疾病长期用药,开发具有自主专利的高效低毒拮抗肾素血管紧张素系统的药物具有重要的现实意义。

参考文献

- [1]石海莲,马春来,刘燕,等.黄芪皂苷甲抑制压力过载型心肌肥大大鼠肾素 2 血管紧张素的过度激活[J].中国中药杂志,2009,34(24):3242-3246.
- [2]董晓蕾,郭寒,赵智明,等.淫羊藿总黄酮对异丙基肾上腺素诱导心力衰竭大鼠醛固酮的影响[J].安徽医药,2010,14(2):136-138.
- [3]邱美仙,李应东,刘凯.当归注射液对血管紧张素 II 致乳鼠心肌细胞肥大的影响[J].中医药信息,2007,24(2):51-52.
- [4]王樟连,单建贞,楼建国.当归针穴位注射对慢性肾炎高血压大鼠 PRA、Ang II 的影响[J].上海针灸杂志,2003,22(9):7-10.
- [5]冯瑞儿,郑琳颖,吕俊华,等.白芍总苷对代谢综合征一高血压大鼠改善胰岛素敏感性、降压和抗氧化作用[J].中国临床药理学与治疗学,2010,15(2):154-159.

- [6] 陆丰, 睢大员, 于晓凤, 等. 西洋参叶 20S-原人参二醇组皂苷对急性心肌梗死大鼠交感神经递质及肾素-血管紧张素系统的影响[J]. 中草药, 2001, 32(7): 619-621.
- [7] 孙银平, 王省, 张大伟, 等. 川芎嗪对大鼠颈总动脉损伤后内皮素、血管紧张素 II 与血小板源生长因子表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 277-278.
- [8] 罗德生, 郑红花, 李映红, 等. 川芎嗪抗血管紧张素 II 诱导的离体培养血管平滑肌细胞增殖的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(3): 321-323.
- [9] 高小平, 徐大勇, 邓义龙, 等. 从丹参中筛选血管紧张素转换酶抑制剂[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(4): 359-362.
- [10] 许庆友, 赵玉庸, 徐华洲, 等. 复方丹参注射液对单侧输尿管结扎大鼠肾内局部血管紧张素 II 的作用[J]. 中成药, 2001, 23(6): 425-427.
- [11] 郭登洲, 王月华, 边东, 等. 红花黄色素对糖尿病肾病大鼠血管紧张素系统的影响[J]. 中成药, 2009, 31(12): 1832-1836.
- [12] 郭炳彦, 石英辉, 韩瑞, 等. 姜黄素对血管紧张素 II 诱导的乳鼠心肌细胞细胞外信号调节激酶表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(3): 306-307.
- [13] 余锟, 尚孝堂, 王大英, 降香与红景天对心肌梗塞大鼠心肌组织 Ang II 含量及 AGT mRNA 表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(6): 345-351.
- [14] 郭炜, 赵培, 顾燕频, 等. 活性氧参与益母草水苏碱抗 Ang II 诱导心肌细胞肥大的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(5): 559-561.
- [15] Bataller R, Gines P, Nicolas JM, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells [J]. Gastroenterology, 2000, 118(6): 1149-1156.
- [16] 陈爱华, 肖华, 李志梁, 等. 前荷叶碱对血管紧张素 II 诱导人脐静脉内皮细胞凋亡的影响[J]. 中草药, 37(7): 1045-1048.
- [17] Rombouts K, Wielant A, Hellemans K, et al. Influence of aldosterone on collagen synthesis and proliferation of rat cardiac fibroblasts [J]. Br J Pharmacol, 2001, 134(1): 224-232.
- [18] 曹晓钢, 于刚, 叶小利, 等. 中药提取物及活性部位抑制血管紧张素转化酶活性的研究[J]. 食品与药品, 2009, 11(1): 20-23.
- [19] Oh H, Kang DG, Kwon JW, et al. Isolation of Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory flavonoids from *Sedum sarmentosum* [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(12): 2035-2037.
- [20] 周艳芳, 彭新生, 欧阳静萍, 等. 苦参碱抑制血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞增殖的机制研究[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(22): 3773-3776.
- [21] 周兴旺, 徐国钧, 王强. 地骨皮化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(11): 6761.
- [22] Oh H, Kang DG, Lee S, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory alkaloids from *Fritillaria* [J]. Planta Med, 2003, 69(6): 564-565.
- [23] 王颖, 燕树勋, 贾玲, 等. 白花前胡甲素对 Ang II 诱导的核转录因子 c-Jun 蛋白表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(2): 306-307.
- [24] Hunton DL, Lucchesi PA, Pang Y, et al. Capacitative calcium entry contributes to nuclear factor of activated T-cells nuclear translocation and hypertrophy in cardiomyocytes [J]. J Biol Chem, 2002, 277(16): 14266-14273.
- [25] 郭娟, 陈长勋, 沈云辉. 葶苈子水提液对动物实验性心室重构的影响[J]. 中草药, 2007, 38(10): 1519-1523.
- [26] 刘宁, 仇农学, 朱振宝, 等. 杏仁蛋白水解物对血管紧张素转化酶抑制作用的研究[J]. 食品科学, 2009, 30(5): 249-252.
- [27] 李艳菊, 孙安盛, 余丽梅, 等. 钩藤碱对 Ang II 诱导大鼠血管平滑肌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(21): 1621-1623.
- [28] 杨兴才. 羚羊角治疗高血压病的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(11): 911-912.
- [29] 崔大江, 王志勇, 聂丹丽, 等. 飞天蜈蚣七对肝纤维化大鼠醛固酮的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2003, 13(3): 157-159.
- [30] 杨雨民, 王世君, 金丹丹, 等. 大黄素对血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1): 63-67.
- [31] 邓刚民, 许津. 茯苓素: 一种潜在的醛固酮拮抗剂[J]. 中国抗生素杂志, 1992, 17(1): 34-37.
- [32] 陈洪源, 明智强, 李学刚, 等. 苍术提取物对血管紧张素转化酶的抑制活性[J]. 重庆工商大学学报, 2008, 25(4): 419-422.
- [33] 朴忠云, 张国侠. 莱菔子水溶性生物碱对 SHR 降压作用的机理研究[J]. 中国社区医师, 2007, 9(1): 12.
- [34] 孙文才, 李宸, 徐清朴, 等. 葛根素对肾动脉狭窄患者内皮素及血管紧张素 II 影响临床观察[J]. 人民军医, 2007, 50(12): 744.
- [35] 王国梁, 李正. 葛根素对血管紧张素 II 诱导大鼠血管平滑肌细胞的增殖及蛋白激酶- α 和核转录因子- κ B 表达的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2008, 24(3): 207-209.
- [36] 杨晓青, 李最琼, 曾泗宇, 等. 吴茱萸次碱对高血压大鼠胸主动脉血管肽酶 C 表达的影响研究[J]. 中药研究, 2009, 20(15): 1124-1126.
- [37] 张殿新, 任雨笙, 刘兵, 等. 大蒜素对血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(14): 2136-2142.

(收稿日期: 2011-02-10; 修回日期: 2011-03-05)